科学技術総合

腫瘍細胞の糖鎖と結合する人工レクチン

横浜市立大など 計算機科学で設計

横浜市立大学大学院生命医科学研究科の寺田大樹博士、ジェレミー・テイム教授、生命ナノシステム科学研究科の大関泰裕教授、理研ライフサイエンス技術基盤研究センターのケム・ツァン・チームリーダー、長崎国際大学大学院薬学研究科の藤井佑樹講師らの共同研究グループは、抗腫瘍細胞活性を有するムール貝のタンパク質マイティレック1の構造情報をもとに計算機科学を用いて設計した、人工レクチン・ミツバ1の作出に成功した。ミツバ1は溶液中で安定して存在し、マイティレック1のような赤血球凝集活性を示さずにリンパ腫細胞の表面にあるグロボトリオース糖鎖に結合するため、糖鎖を標的としたガン治療薬の開発につながるものと期待される。サイエンティフィック・リポーツに7月20日掲載された。

マイティレック1は、ムール貝から発見されたレクチンで、αガラクトース糖を末端に持つグロボトリオース（Gb3）糖鎖と結合する。Gb3糖鎖を多く持つヒト・バーキットリンパ腫の培養細胞にマイティレック1を加えると、Gb3と結合し、細胞内タンパク質が活性化され細胞死が起きる。しかし、マイティレック1の抗腫瘍性は、ガン治療の創薬に有用と考えられる一方で、赤血球凝集活性を持つため、そのままでは使えない。

そこで培養液中の安定性と抗腫瘍性は残しつつ、赤血球凝集活性を除く加工を目的に、計算機科学を用いてマイティレック1の構造を模して設計した人工レクチン・ミツバ1を開発した。

ミツバ1を作るため、まず既知の2000以上のベータトレフォイル構造（マイティレック1と同じ立体構造）を計算機で解析し、溶液中での安定性に富む、正対称形の骨格が選ばれた。続いて、マイティレック1のポリペプチド鎖内に3カ所ある糖鎖結合サブドメイン（A−B−C）のうち、糖鎖結合性の最も強いAサブドメインを鋳型とし、そのアミノ酸を40%改変したA′−A″−A‴型の人工レクチン・ミツバ1を設計した。ミツバ1タンパク質は、大腸菌に合成させて作り出した。

ミツバ1もマイティレック1と同様のベータ・トレフォイル構造を持っている。その立体構造は、構造予測のとおりマイティレック1を模し、3カ所ある糖鎖結合部位の全てにGb3糖鎖の末端にあるαガラクトシド糖が結合することを、X線結晶解析から明らかにした。ミツバ1は、天然のマイティレック1の2量体化に必要なアミノ酸配列を欠き、単量体として存在。これをバーキットリンパ腫細胞に加えたところ、細胞死は引き起こさなかったが、表面のGb3糖鎖を介して細胞に結合した。そして、レクチンの創薬上の課題である赤血球細胞の凝集は起こさず、単量体として設計したマイティレック1に比べても、培養液中の可溶性など、タンパク質の安定性の点で各段に優れていたことが判明した。

今回、赤血球の凝集を起こさずに腫瘍表面の糖鎖に結合できる物質ができた。残念ながら直接に細胞死を起こす性質も失われてしまったが、これに抗腫瘍作用のある薬剤やナノ分子、毒素タンパク質と組み合わせて創薬に用いることも可能だ。計算機科学と分子生物学を組み合わせて、ガン細胞や幹細胞に出現する糖鎖に結合する人工レクチンをデザイン・作出することで、新たな医療技術の開発につながることが期待される。

新原理による単一分子発光・吸収分光を実現

理研

伝播しない光「局在プラズモン」を利用

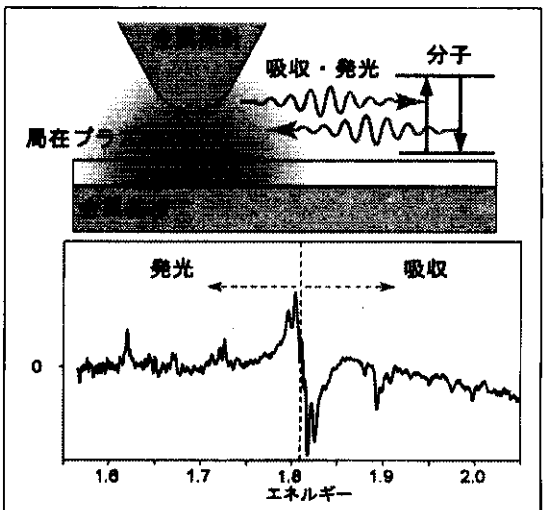
理化学研究所（理研）K1m表面界面科学研究室の今田裕研究員、金有洙主任研究員らの研究チームは、単一分子の発光・吸収特性を分子スケールの空中分解能で計測することに成功した。

有機分子を太陽電池や光触媒、発光ダイオードなどの光エネルギー変換デバイスに用いる場合、分子がどのような光を吸収し発光するかといった光学的な特性を調べることは重要である。これまで発光・吸収特性計測には、光学技術が用いられてきたが、感度が低く測定には多くの分子が必要であった。今田研究員によると「伝播しない光ともよばれる局在プラズモンと分子の相互作用を利用して、たった一つの分子の発光・吸収特性計測に成功しました」という。

研究チームは、局在プラズモン（金属微細構造内の自由電子の集団的な振動）と分子の相互作用を独自に開発した走査型トンネル顕微鏡（STM）発光分光装置を用いて詳細に調べた。

実験には、フタロシアニン（H_2Pc）を用いた。STMのトンネル電流で局在プラズモンを励起させ、STM発光スペクトルの測定を行ったところ、局在プラズモンとH_2Pc分子の距離が遠いときにはブロード（広い）なピークを示し、近づくにつれてブロードなピークの上に分子に由来するシャープ（狭い）なディップ（へこみ）やピークが現れることを見出すことができた。

理論解析の結果、観測されたディップは、局在プラズモンから分子へのエネルギー移動（分子によるエネルギー吸収）によって、ピ



Ⓐプラズモンと分子の間のエネルギー移動の概念図。Ⓑスペクトル解析結果。分子振動由来の小さなディップやピークがはっきりと確認された

状が現れる
なった。さ
たスペクト
動に由来す
ークと吸収
れており、
細な分光情
ことが分か

今田研究
度の吸収特
で非常に困
り、基礎科
重要な成果
新しい計測
子を構成要
いエネルギ
理デバイス
分子励起子
展に貢献す
す」

電磁波透過膜の新成膜技術

クラックが、ミリ波を含めた電磁波の透過を可能にするという仕組みである。

タリングは、島津製作所の装置や技術で実現した。JCUは、この成膜プロセス

リ波レーダーが使用する周波数帯の76GHz（ギガヘルツ）帯、また将来実用化が期待

、前年度

、セキュ
野で98.

健康モニ
業でのス
ら市場規
ステムを
ムになる